

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.02.005.02, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК ПЕРФИЛЬЕВА МАКСИМА АЛЕКСЕЕВИЧА

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 20.05.2025, протокол №20

О присуждении Перфильеву Максиму Алексеевичу, гражданину Российской Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Искусственные нейронные сети в поиске веществ с анксиолитической активностью», по специальностям: 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика (медицинские науки) принята к защите 03.03.2025, протокол №5 диссертационным советом 21.2.005.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России), 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1, (совет утвержден приказом № 714/нк, от 02.11.2012, на период действия номенклатуры специальностей научных работников).

Соискатель Перфильев Максим Алексеевич 1997 года рождения. В 2021 году окончил ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России по специальности 30.05.01 «Медицинская биохимия», успешно прошел государственную итоговую аттестацию и решением Государственной экзаменационной комиссии присвоена квалификация Врач-биохимик.

В период подготовки диссертации Перфильев Максим Алексеевич с 01.09.2021 по 27.06.2024 обучался в очной аспирантуре на кафедре фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению подготовки 30.06.01 Фундаментальная медицина. В личном деле имеется диплом об окончании аспирантуры. Кандидатские экзамены (история и философия науки, иностранный язык, фармакология, клиническая фармакология) сданы на отлично. Решением Государственной экзаменационной комиссии присвоена квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь». Для сдачи кандидатского экзамена по второй специальности Математической биологии, биоинформатики (1.5.8), прикреплен к ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича» (ИБМХ). Экзамен по дисциплине Математическая биология, биоинформатика сдан 06.09.2023г. (оценка- хорошо).

С 2023 г. и по настоящее время Перфильев Максим Алексеевич – младший научный сотрудник лаборатории информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств отдела фармакологии и биоинформатики НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Диссертационная работа Перфильева Максима Алексеевича «Искусственные нейронные сети в поиске веществ с анксиолитической активностью» выполнена на базе лаборатории информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств Научного центра инновационных лекарственных средств (НЦИЛС) ВолгГМУ и на кафедре фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Научный руководитель:

Васильев Павел Михайлович – доктор биологических наук, старший научный сотрудник (доцент), заведующий лабораторией информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств отдела фармакологии и биоинформатики НЦИЛС ВолгГМУ;

Научный руководитель:

Мальцев Дмитрий Васильевич - доктор биологических наук, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России;

Официальные оппоненты:

Покровский Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Лагунин Алексей Александрович – доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий кафедрой биоинформатики медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

– дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ФИЦ ПХФ и МХ РАН), в своем положительном заключении, подписанном Председателем семинара Отдела медицинской и биологической химии ИФАВ РАН, научным руководителем ИФАВ РАН, доктором химических наук (03.01.04), профессором, академиком РАН Бачуриным Сергеем Олеговичем отмечает, что диссертационная работа Перфильева Максима Алексеевича на тему «Искусственные нейронные сети в поиске веществ с анксиолитической активностью» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача современной фармакологии и биоинформатики – разработка методологии направленного поиска химических веществ с анксиолитической активностью.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных, научной и практической значимости диссертация Перфильева М. А. на тему «Искусственные нейронные сети в поиске веществ с анксиолитической активностью» соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология в пунктах 3, 4, 7, паспорту специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика в пунктах 2, 12, 14, а ее автор Перфильев М. А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 1.5.8.

Математическая биология, биоинформатика. Отзыв утвержден, подписан заместителем директора по научной работе ФИЦ ПХФ и МХ РАН, д.хим.н., Золотухиной Екатериной Викторовной и завизирован гербовой печатью учреждения.

Соискатель имеет 43 опубликованные работы. По теме диссертации опубликовано 29 работ, из них 12 работ в рекомендованных ВАК рецензируемых научных журналах, в том числе пять статей в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Perfiliev, M. A. New acetamide derivatives of quinazoline-2,4(1H,3H)-dione: neural network prediction, synthesis, and psychotropic activity / M. A. Perfiliev, P. M. Vassiliev, A. A. Ozerov, D. V. Maltsev, A. R. Pluzhnikova, D. V. Merezhkina // Russian Chemical Bulletin. – 2023. – Vol. 72. – No. 4. – P. 1075-1082. [Web of Science].
2. Vassiliev, P. M. Consensus ensemble multitarget neural network model of anxiolytic activity of chemical compounds and its use for multi-target pharmacophore design/ P. M. Vassiliev, D. V. Maltsev, A. A. Spasov, M. A. Perfiliev, M. O. Skripka, A. N. Kochetkov // Pharmaceuticals. – 2023. – Vol. 16. – Iss 5. – P. 731. [Scopus].
3. Васильев, П. М. Мультицелевая нейросетевая модель анксиолитической активности химических соединений на основе корреляционной свертки спектров энергий множественного докинга / П. М. Васильев, М. А. Перфильев, А. В. Голубева, А. Н. Кочетков, Д. В. Мальцев // Биомедицинская химия. 2024. – Т. 70. – Вып. 6. – С. 428-434. [Scopus].
4. Перфильев, М. А. Способ свертки пространства параметров химической структуры фармакологически активных соединений / М. А. Перфильев, П. М. Васильев, А. Н. Кочетков, Д. А. Бабков // Вестник Новых Медицинских Технологий. Электронное издание. – 2023. – Т. 17. – № 2. – С. 139-142.
5. Васильев, П. М. Нейросетевое моделирование зависимости ГАМКА-агонистической активности химических соединений от спектра энергий множественного докинга / П. М. Васильев, А. Н. Кочетков, М. А. Перфильев // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19. – № 4. – С. 88-93.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Салахутдинова Н.Ф. – д.х.н., профессора, член-корреспондента РАН, руководителя отдела медицинской химии НИОХ СО РАН;

Штырлина Ю.Г. – д.х.н., ведущего научного сотрудника отдела медицинской химии, директора Научно-образовательного центра фармацевтики КФУ;

Ясенявской А.Л. — д.м.н., доцента, профессора кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России;

Милаевой Е.Р. – д.х.н., профессора, заведующего кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ;

Климочкина Ю.Н. – доктора химических наук, профессора, заведующего кафедрой органической химии ФГБОУ ВО «СамГТУ»;

Жуковской О.Н. – к.х.н., старшего научного сотрудника отдела химии гетероциклических соединений ФГАОУ ВО «ЮФУ»;

Волчо К.П. – д.х.н., профессора РАН, главного научного сотрудника лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РА;

Борисевич С.С. – д.х.н., ведущего научного сотрудника лаборатории химической физики УФИХ УФИЦ РАН;

Бейер Э.В. – д.м.н., профессора, заведующего кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России;

Самотруевой М.А. — д.м.н., профессора, заведующего кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России;

Русинова В.Л. – доктора химических наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующего кафедрой органической и биомолекулярной химии УрФ;

Галенко-Ярошевского П.А. – доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующего кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Отзывы положительные, подтверждают научную и практическую значимость результатов исследования, критических замечаний и вопросов не содержат.

Отзыв Толстиковой Т. Г. – доктора биологических наук, профессора, заведующего лабораторией фармакологических исследований НИОХ СО РА. содержит вопрос, на который соискатель дал исчерпывающий ответ, и, замечание по оформлению работы не критического характера.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что сотрудники указанных организаций являются высококвалифицированными специалистами в области фармакологии, клинической фармакологии, имеют весомый личный опыт в изучении представленной в диссертационной работе актуальной проблемы, большое количество печатных работ, связанные с темой диссертации соискателя.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана оригинальная методология компьютерного поиска соединений с анксиолитической активностью в разнообразных по структуре химических рядах с использованием моделей на основе искусственных нейронных сетей, мультитаргетного докинга, различных способов представления структуры соединений и консенсусного подхода к прогнозу;

доказана применимость различных консенсусных моделей на основе нескольких методов машинного обучения в виртуальном скрининге анксиолитической активности

107 новых синтезированных веществ 26 структурно разнообразных химических рядов;

показано, что 25 веществ, наиболее перспективных по результатам прогноза *in silico* прошли через экспериментальное изучение *in vivo* в тестах «Открытое поле» и «Темная/светлая камера»;

найжены 17 соединений с выраженным психотропным эффектом, относящиеся к химическим рядам 2-замещенных 8-амино-1,2,3,4-тетрагидро-пиразино[1,2-а]бензимидазолов; 3-(2-(1-пиперазинил)оксоэтил) производных 1-метилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов; амидоимидов адамантан-1-карбоновой кислоты; амидов адамантан-1-карбоновой кислоты; тетрагидроберберинов; 17-замещенных берберинов; деметиленберберинов; моно-, ди- и три-терпеноидных производных (S)-2-этокси-3-

фенилпропановой кислоты; 6-замещенных 2-(1-адамантил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3,5]тиадиазепинов; 6-трифрометилбензо[f][1,2,3,4,5]пентатиепинов; 8-трифторметил-бензо[f][1,2,3,4,5]пентатиепинов, что дает общую точность направленного поиска – 68,0 %, пять соединений из 17 сопоставимы по активности с препаратом сравнения диазепамом;

выявлено соединение с шифром ВМ-418 ((S)-(5-(4-(2-(4-(2-карбокси-2-этоксиэтил)фенокси)этил)фенокси)пентил)амид дигидробетулоновой кислоты), проявляющее анксиолитическую активность в экспериментальных моделях неконфликтных и конфликтных ситуаций на уровне препарата сравнения диазепама и превосходящее его в эквимоларной дозе;

установлено, что соединение-лидер ((S)-(5-(4-(2-(4-(2-карбокси-2-этоксиэтил)фенокси)этил)фенокси)пентил)амид дигидробетулоновой кислоты) по результатам ADMET-анализа не имеет токсических эффектов, обладает умеренной всасываемостью через желудочно-кишечный тракт и имеет достаточно высокое время полувыведения.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

создана методология направленного поиска химических соединений структурно-разнородных рядов с психотропной активностью на примере комплексного исследования по моделированию анксиолитической активности, включая использование методов *in silico* и *in vivo*;

показана возможность компьютерного анализа механизма действия найденного соединения-лидера;

доказана перспективность поиска мультитаргетных анксиолитических соединений с помощью разработанной методологии;

определены пути дальнейшего использования разработанной методологии в поиске химических соединений для создания противотревожных лекарственных средств и других видов системной фармакологической активности;

заложены основы доклинического скрининга химических соединений сложных системных видов фармакологической активности с использованием методов ИИ.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: разработанная методология поиска внедрена в научно-исследовательскую работу Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. Полученные данные о разработанных моделях анксиолитической активности используются в направленном поиске химических соединений в Южном федеральном университете, Волгоградском государственном техническом университете, Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН; **полученные в рамках диссертационного исследования материалы включены** в учебно-методический процесс на кафедрах фармакологии и биоинформатики, клинической фармакологии и интенсивной терапии, организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии; **показана** важность предварительной подготовки данных для нейросетевого моделирования системных видов фармакологической активности; **найденны** новые фармакологически активные соединения разнородных химических классов, обладающие анксиолитической активностью в поведенческих тестах на уровне препарата сравнения; **выявлены**

решающие правила, подходящие для оптимизации доклинического скрининга фармакологически активных соединений; **обоснована** целесообразность направленного поиска анксиолитических соединений, активных в отношении релевантных биомишеней, на основе технологий искусственных нейронных сетей, молекулярного докинга и квантовой химии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила высокую степень достоверности полученных результатов

Проведен ряд комплексных работ по *in silico* моделированию анксиолитической активности химических соединений и направленному поиску с помощью созданных моделей новых анксиолитиков. Достоверность полученных результатов подтверждается представлением материалов диссертационной работы на 10 международных и всероссийских научных конференциях, а также выполнением работ по теме диссертационного исследования в рамках двух государственных заданий и трех грантов.

Теория диссертационной работы согласуется с открытыми литературными данными по теме исследования; **идея базируется** на анализе современных компьютерных методов поиска новых психотропных соединений; **использованы** актуальные и информативные подходы по сбору и обработке первичных данных.

Использованы наиболее современные и воспроизводимые методы исследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования. Соискателем изучено и проанализировано большое число литературных публикаций, посвящённых изучаемой проблеме, самостоятельно проведено нейросетевое моделирование анксиолитической активности, в том числе с помощью суперкомпьютерных вычислений. Также соискатель лично провел экспериментальное тестирование *in vivo* 25 найденных перспективных соединений. Соискатель в составе коллектива соавторов впервые создал верифицированную базу данных соединений, известных по химической структуре и градированному уровню анксиолитической активности.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, концептуальностью и взаимосвязью выводов.

На заседании 20 мая 2025 г. диссертационный совет принял решение присудить Перфильеву Максиму Алексеевичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика (медицинские науки) за разработку методологии направленного поиска химических веществ с анксиолитической активностью.

При проведении тайного голосования, диссертационный совет в количестве 21 человека, из них - 18 членов диссертационного совета 21.2.005.02 по специальности 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология и 3 кооптированных членов совета по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика, участвовавших в заседании, проголосовали: за присуждение учёной степени - 20, против - нет, воздержавшихся – нет. По техническим причинам, кооптированный член совета по

специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика, Веселовский Александр Владимирович, присутствовавший на заседании, не смог пройти регистрацию и принять участие в тайном голосовании с использованием электронного голосования «Криптовеч».

Председатель заседания
диссертационного совета 21.2.005.02,
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор



И.Н.Тюренков

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.005.02
д.м.н., доцент



О.В. Шаталова

Подписи чл.-корр. РАН, д.м.н., профессора Тюренкова Ивана Николаевича и Ученого секретаря диссертационного совета 21.2.005.02, д.м.н., доцента Шаталовой Ольги Викторовны заверяю:

Ученый секретарь совета
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
к.м.н., доцент



О.С.Емельянова

20.05.2025